

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 :

- 1) 도네페질염산염, 피페리딘 유도체 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 :

- 1) 동부전증후군, 심방내 및 방실접합부전도장애 등 심장질환 환자(미주신경자극작용으로 인해 서맥을 일으키고 부정맥이 발생할 가능성이 있다.)
- 2) 비스테로이드성 소염진통제를 투여중인 환자 또는 소화성궤양의 병력 환자(위산분비 촉진 및 소화관운동 촉진으로 소화성궤양이 악화될 가능성이 있다.)
- 3) 천식 및 폐쇄폐질환 병력 환자(기관지평활근의 수축 및 기관지점액 분비 항진으로 증상이 악화될 수 있다.)
- 4) 추체외로장애(파킨슨병, 파킨슨증후군 등) 환자(선조체의 콜린계신경의 항진으로 증상을 유발 또는 악화시킬 가능성이 있다.)
- 5) 이 약 패취제 과민반응 과거력이 있는 환자 (이 약 패취제 투여 시 알레르기성 접촉성 피부염 등 국소반응이 발생할 수 있으므로 과거력 확인 후, 과거력이 있는 경우에는 경구투여가 불가능한 경우 등 편익이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여하되 충분한 복약지도가 필요하다.)

3. 이상반응 :

1) 경증 및 중등증의 알츠하이머병 환자를 대상으로 24주 동안 수행된 무작위 배정, 활성 대조 3상 임상시험에서 총 393명(시험군 195명, 활성대조군 198명)의 환자가 이 약(시험군) 또는 도네페질정제(활성대조군)를 투여받았다. 이 약 투여군에서 5% 이상 발생한 약물이상반응(ADR)은 가려움증 (24.10%), 발적 (11.79%) 및 홍반 (8.21%)의 국소이상반응으로 대조군 투여군과 비교시 통계적으로 유의하게 높게 나타났다. 다음 표는 인과관계와 상관없이 이 약을 투여한 환자(195명)의 1% 이상에서 보고되는 이상반응의 발생빈도를 요약한 것이다. [매우 흔하게 : ≥10% ($\geq 1/10$), 흔하게 : ≥1%이고 <10% ($\geq 1/100$ 이고 <1/10)]

피부 및 피하 조직 장애	
매우 흔하게	소양증, 발진
흔하게	홍반, 접촉 피부염, 습진, 피부염, 피부 자극, 피부 병변
위장관 장애	
흔하게	구토, 오심, 설사, 복부불편감, 변비, 소화불량, 복부팽창, 복통
신경계 장애	
흔하게	어지러움, 두통
정신 장애	
흔하게	불면, 자극 과민성, 신경정신병적 증상
대사 및 영양 장애	
흔하게	식욕감소, 고지혈증, 저칼륨혈증, 통풍
감염 및 기생충 감염	
흔하게	요로감염, 대상포진, 상기도 감염
전신장애 및 투여부위 상태	
흔하게	피로, 적용부위 소양증, 적용부위 자극, 무력증, 흉통, 인플루엔자 유사 질병, 적용부위 홍반
손상, 중독 및 시술 합병증	

근골격 및 결합 조직 장애	
흔하게	근육 연축, 경부 통증, 사지 통증
임상 검사	
흔하게	아스파르트산 아미노전이효소 증가
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	
흔하게	기침, 콧물
신장 및 요로 장애	
흔하게	빈뇨, 요실금, 혈뇨
심장 장애	
흔하게	두근거림
눈 장애	
흔하게	안 충혈
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	
혈관 장애	
흔하게	고혈압

2) 다음은 도네페질과 인과관계가 있다고 판단되는 이상반응이다. 이상반응 발현빈도는 매우 자주($10\% \geq$), 자주($1\sim<10\%$), 때때로($0.1\sim<1\%$), 드물게($0.01\sim<0.1\%$), 매우 드물게($<0.01\%$)로 구분하였다.

발현빈도 기관계	매우 자주	자주	때때로	드물게	빈도불명
심혈관계					염전성 심실 빈맥(Torsade de pointes) 을 포함한 여러 형태 심실 빈맥 심전도 QT 간격 연장
정신계					성욕(리비도)증가, 성욕과다
신경계					가슴막 경직(피사 증후군)
상해 및 중독		낙상을 포함 한 사고			

4. 일반적 주의 :

1) 다른 형태의 치매 또는 다른 형태의 기억력 장애(예: 나이와 연관된 인지기능 저하)에 대한 도네페질 제제의 사용은 승인되지 않았다. 알츠하이머형과 다른 유형의 치매를 구분함에 있어 진단의 주의를 요한다. 치료는 알츠하이머 치매의 진단과 치료에 있어 경험이 있는 의사에 의해 시작되고 감독되어야만 한다. 진단은 인정된 지침(예: DSM-IV, ICD 10)에 따라 이루어져야 한다. 이 약 치료는 보호자들이 환자의 약물 복용을 정기적으로 관찰할 수 있을 때에만 시작되어야 한다. 유지기 치료는 환자 생존에 치료적 효과가 있는 동안만 계속되어야 한다. 즉, 이 약의 임상적 효과는 정기적으로 재평가되어야 한다. 치료 효과의 증거가 더 이상 나타나지 않을 때 치료중단을 고려하여야 한다. 이 약에 대한 개개인의 반응은 예상할 수 없다.

(1) 심혈관계: 이 약은 콜린에스테라제 억제작용으로 미주신경 긴장효과를 가져와 서맥을 일으키고 심장차단(동방결절차단 또는 방실차단), QT구간의 연장, 염전성 심실 빈맥(Torsade de pointes)과 같은 증상을 유발할 수 있다. 특히, QTc 연장 병력 또는 가족력이 있는 환자, QTc 간격에 영향을 미치는 약물 치료 환자, 심장질환(예, 심근경색, 심장근육병증, 심장판막질환, 동부전증후군 또는 심실상부심전도 증상, 심방내 전도장애, 심방심실 접합부 전도장애, 서맥 부정맥)과 전해질 이상(예 : 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증)을 가진 환자는 심각한 부정맥으로 진행될 수 있어 이 약의 사용시 특별히 주의해야 한다. ECG 모니터링이 필요할 수 있다. 심혈관계 질환을 가진 환자들에게서 이 약의 사용으로 실신과 발작이 보고된 바 있다.

(2) 소화기계: 콜린에스테라제 억제작용으로 위산을 증가시키거나 소화기관의 운동성을 증가시킬 수 있어 소화 궤양 병력이 있거나 비스테로이드성 소염진통제를 투약 받고 있는 환자는 그 증상에 대한 모니터링이 필요하다. 도네페질 정제의 임상연구에서 위약에 비해 위궤양 또는 위장관 출혈 증가는 없는 것으로 나타났다.

(3) 비뇨기계: 도네페질 정제의 임상시험에서는 나타나지 않았지만, 콜린유사작용으로 인해 방광의 배뇨를 방해할 수 있다.

(4) 정신신경계: 콜린유사작용으로 선조체에 콜린성 신경의 운동을 자극함으로써 추체외로장애증상(파킨슨병이나 파킨슨증후군과 같은 질환)을 유발 또는 악화시키거나 발작을 일으킬 가능성이 있지만 이러한 발작은 알츠하이머병으로 인한 것일 수도 있다.

(5) 호흡기계: 콜린유사작용으로 기관지 평활근 수축을 증가시키거나 기관지 분비기능을 증가시킴으로 천식 또는 기관지 질환이나 폐쇄폐질환의 병력을 가지고 있는 환자에게는 주의하여 처방한다.

(6) 간기능 장애: 10명의 안정적 알코올성 간경화 환자 연구에서 도네페질 정제의 청소율은 성별 및 연령을 감안한 10명의 건강한 대상자에 비해 20%가 감소하였다.

(7) 근골격계 및 결합조직 : 횡문근융해증이 나타날 수 있으므로 근육통, 무력감, 혈액과 요에서의 CK(CPK)의 증가를 주의 깊게 관찰해야 한다. 횡문근융해증으로 인한 신기능장애가 나타나는지에 대한 주의를 요한다.

2) 도네페질은 운전능력과 기계사용능력에 경도에서 중등도의 영향을 미친다. 치매로 인해 운전능력이나 기계 사용능력이 떨어질 수 있다. 특히 이 약 투여를 시작하거나 용량을 증량할 때 피로, 어지러움, 근육 경련이 일어날 수 있다. 의사는 주기적으로 이 약을 사용하는 환자의 운전능력이나 복잡한 기계사용 능력을 확인해야 한다.

3) 혈관성 치매 임상시험에서의 사망률:

NINDS-AIREN 분류에서 혈관성 치매(VaD)로 의심되거나 가능성이 있는 환자들을 대상으로 3가지의 6개월 임상시험이 진행되었다. NINDS-AIREN 분류에 따라 순수 혈관성 치매환자를 진단하고 알츠하이머 치매 환자를 제외시켰다. 첫번째 연구에서, 도네페질 정제 5 mg군에서의 사망률은 2/198(1.0%), 도네페질 정제 10 mg군에서의 사망률은 5/206(2.4%), 위약군에서의 사망률은 7/199(3.5%)였다. 두번째 연구에서, 도네페질 정제 5 mg군에서의 사망률은 4/208(1.9%), 도네페질 정제 10 mg군에서의 사망률은 3/215(1.4%), 위약군에서의 사망률은 1/193(0.5%)였다. 세번째 연구에서, 도네페질 정제 5 mg군에서의 사망률은 11/648(1.7%), 위약군에서의 사망률은 0/326(0%)였다. 세 종류의 혈관성 치매 연구에서 전체 사망률은 도네페질 정제 투약군에서(1.7%) 위약군(1.1%)보다 수치상으로 높았으나, 통계적으로 유의하지는 않았다. 투약군 또는 위약군에서의 주요 사망 원인은 혈관성 질환을 가진 노령 인구에서 나타날 수 있는 여러 혈관성 원인에 기인하였다. 모든 중대한 혈관성 이상반응에 대한 분석에서 투약군은 위약군과 발생률에 있어 차이를 보이지 않았다.

알츠하이머 임상 전체 시험군(n=4146) 및 알츠하이머병과 혈관성 치매를 포함한 모든 형태의 치매 임상 시험군(총 n=6888)에 대한 전체 분석에서는 위약군의 사망률이 투약군보다 수치상으로 더 높았다.

4) 마취시 : 콜린에스터라제 억제제인 도네페질은 마취 중 석시닐콜린형 근이완제의 작용을 극대화시키는 경향이 있다.

5) 이전에 도네페질을 투여한 적이 없으며 이 약 패취제 87.5mg/25cm²로 도네페질을 처음 투여하는 환자는 피부반응 및 위장관 장애 등 이상반응을 주의 깊게 모니터링하여 패취제 지속 투여 여부 및 증량 가능 여부를 결정하여야 한다. 3상 임상시험 결과, 이 약(패취제)으로 도네페질을 처음 투여받은 환자 50명 중 16명(32%)이 중도탈락하였으며 이 중 10명은 이상반응 발현으로 인한 것이었다.

6) 이 약 패취제의 투여로 투여부위 피부반응이 발생할 수 있으나 대체로 경도 또는 중등도의 피부반응이었다. 피부반응 자체만으로 감작되었다고 할 수는 없으나 이 약 패취제의 사용으로 알레르기성 접촉성 피부염을 유발할 수 있다. 투여 부위 반응이 패취 크기보다 더 넓게 분포하고, 더 심각한 국소반응의 증거(예. 흉반, 부종, 구진, 수포의 증가)가 있고, 패취 제거 후 48시간 안에 유의성 있게 증상이 호전되지 않으면 알레르기성 접촉성 피부염을 의심해 볼 수 있으며 이 경우 투여를 중단해야 한다. 이 약 패취 투여 시 알레르기성 접촉성 피부염으로 의심될 만한 투여부위 반응이 나타났음에도 불구하고 도네페질을 필요로 하는 환자는 알레르기 반응검사를 실시하여 음성반응을 확인한 후 의학적 감독하에 도네페질 경구제로 전환해야 한다.

7) 저체중인 경우 더 많은 이상반응을 경험할 수 있다. 이상반응에 대해 주의하여 용량을 조정하고 모니터하며 이상반응이 발생할 경우 용량 감소를 고려한다.

8) 기존에 붙인 패취를 제거하지 않고 새로운 패취를 붙이거나 한 번에 여러 장의 패취를 사용하는 경우 중증의 이상반응이 나타날 수 있음으로 환자 및 보호자는 이 약의 중요한 투여 방법에 대한 교육을 받아야 한다.

5. 상호작용 :

1) 도네페질은 주로 CYP3A4에 의해 대사되며 부분적으로 CYP2D6가 관여한다. 억제나 유도 정도는 아직까지 알려지지 않았지만 아래 약물과 병용 시 주의해야 한다.

(1) CYP3A4 억제제(예: 이트라코나졸, 에리트로마이신)과 CYP2D6 억제제(예: 퀴니딘, 플루옥세틴)는 도네페질의 대사를 방해하고 약효를 증가시킬 수 있다.

(2) CYP3A4 및 CYP2D6 유도제(예: 리팜피신, 페니토인, 카르바마제핀, 덱사메타손, 페노바르비탈, 알코올)는 도네페질의 대사를 증가하고 약효를 감소시킬 수 있다.

2) 도네페질은 숙사메토늄 근이완제나 다른 신경근육 차단제의 작용을 강화시킬 수 있다.

3) 콜린성약물(예: 카프로늄, 베타네콜, 아클라토늄, 나파디실레이트) 또는 아세틸콜린에스테라제 억제제(예: 암베노늄, 디스티그민, 피리도스티그민, 네오스티그민)와의 병용투여는 미주신경 자극작용 등 콜린성 작용을 증가시킬 수 있으므로 병용 시 주의해야 한다.

4) 도네페질과 항콜린성약물(예: 아트로핀, 스코폴라민, 트리헥시페니딜, 피로헵틴, 비페리딘)은 길항작용으로 인해 약효를 감소시킬 수 있다.

5) 도네페질은 테오플린, 와르파린, 시메티딘, 디곡신의 대사를 저해하지 않으며, 디곡신이나 시메티딘과의 병용에 이 약의 대사는 영향을 받지 않는다.

6) 심장전도에 영향을 주는 베타차단제와 같은 약물과의 병용투여로 상승작용을 일으킬 수 있다.

7) NSAIDs와의 병용은 콜린계 작용으로 위산의 분비를 증가시켜 소화성 궤양을 일으킬 수 있다.

8) 도네페질과 관련하여 QT구간의 연장과 염전성 심실 빈맥(Torsade de pointes) 사례가 보고되었다. QTc 간격을 연장시키는 다음 약물을 병용투여할 경우 주의해야 하며, ECG 모니터링이 필요할 수 있다.

Class IA 항부정맥제 (예: 퀴니딘)

Class III 항부정맥제 (예: 아미오다론, 소타롤)

일부 항우울제 (예: 시탈로프람, 에스시탈로프람, 아미트립틸린)

기타 항정신병약물 (예: 페노티아진 유도체, 세르틴돌, 피모자이드, 지프라시돈)

일부 항생제 (예: 클래리트로마이신, 에리트로마이신, 레보플록사신, 목시플록사신)

6. 임부 및 수유부에 대한 투여 :

1) 임부: 임신한 여성에 대한 이 약의 임상 자료가 없으므로 꼭 필요한 경우가 아니라면 임신 중 이 약을 사용해서는 안 된다. 동물실험에서 기형발생을 일으키지 않았지만 어린 새끼의 생존율과 사산율에 영향을 주었다. 임부에 대한 잠재적인 위험은 알려지지 않았다.

2) 수유부: 도네페질 정제는 랫트의 모유에 이행되었다. 이 약의 모유로의 이행여부는 알려져 있지 않다. 수유기 여성에 대한 연구 결과는 없으므로 수유부에게 이 약을 사용해서는 안 되며, 반드시 투여되어야 할 경우에는 수유를 치료기 동안 중단하여야 한다.

7. 소아에 대한 투여 : 소아에서의 안전성은 아직 확립된 바 없다. (소아에서의 사용경험이 없다.)

8. 임상검사치에의 영향 : 임상시험결과 실험실 수치에서 주목할 만한 이상은 없었으나 도네페질의 투여로 인해 근육 CK(CPK), LDH, AST, ALT, γ -GPT, ALP, BUN, 총콜레스테롤, 중성지방, 아밀라아제, 소변아밀라아제의 농도가 약간 증가할 수 있다.

9. 과량투여시의 처치 :

1) 증상: 콜린에스테라제 억제제의 과량투여로 중증의 구역, 구토, 타액분비과다, 발한, 서맥, 저혈압, 호흡억제, 쇠약, 경련 등의 콜린성 작용과 관련된 위험이 나타날 수 있다. 근육 쇠약증상이 일어날 수 있으며 호흡기계 근육이 이완되어 사망할 수도 있다. 마우스와 랫트의 동물실험에서 치사용량의 중앙값은 45mg/kg과 32mg/kg로 각각 사람에 대한 최대용량(10mg/1일)의 225배와 160배였다. 동물실험에서의 용량 대비 콜린성 자극 증상은 자발적 행동의 감소, 엎드린 자세, 비틀거리는 걸음, 눈물, 간대성 경련, 호흡감소, 타액분비, 동공수축, 섬유속성연축, 체표온도 저하 등이었다.

2) 처치: 과량투여하였을 때 일반적인 방법으로 처치한다. 3차 항콜린제(예: 아트로핀황산염)를 이 약의 과량투여에 대한 해독제로 사용할 수 있다. 아트로핀의 경우 초기 용량 1.0-2.0mg로 정맥투여 한 후 임상 반응에 따라 용량을 증가시킨다. 다만, 4차 항콜린제와 콜린성약물(예: 글리코피롤레이트)을 병용투여 하였을 때 혈압과 심박수에 있어서 비전형적인 반응 발현에 대한 보고가 있었다. 도네페질염산염과 그 대사물질이 투석(혈액투석, 복막투석, 혈액여과)으로 제거되는지 여부는 알려져 있지 않다.

10. 적용상의 주의 :

- 1) 패취 부착력의 저하를 방지하기 위해 크림, 로션 또는 파우더를 적용한 피부에 패취를 부착해서는 안 된다.
- 2) 병변(병에 의한 몸의 변화)이 있는 피부(출혈성 피부질환, 습진, 감염된 병변[병에 의한 몸의 변화], 화상, 상처), 눈 및 점막에 사용하지 않는다.
- 3) 피부에 손상이 있을 경우 일시적인 자극 및 저린감을 일으킬 수 있고, 홍반 및 부종이 발생할 수 있으므로 사용시 주의한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항 :

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

도네페질은 피페리딘 유도체의 구조를 갖고 있는 합성화합물로서, 선택적으로 아세틸콜린을 분해하는 아세틸콜린에스테라아제의 억제제(cholinesterase inhibitor, ChEI) 작용이 있어 신경전달물질인 아세틸콜린(Acetylcholine)의 분해과정을 억제하여 시냅스 간극에서 아세틸콜린의 양을 증가시켜 인지기능 개선 등 알츠하이머형 치매 증상을 개선하는 것으로 알려져 있다.

2) 약동학적 정보

Hairless Wistar Yagi 랫드를 이용한 단회 투여 약동학 시험에서 시험약 도네페질 패취는 경피 흡수를 통하여 충분한 농도로 전신에 노출되는 것이 확인되었고, 전신노출의 정도도 투여용량에 대한 상관성을 나타내었다.

3) 임상시험 정보

경증 및 중등증의 알츠하이머병 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위 배정, 양측눈가림, 활성대조, 비열등성 3상 임상시험 1편이 수행되었으며, ADAS-cog 점수 변화량을 통한 인지기능 개선효과에 대한 유효성 및 안전성을 평가하였다. 본 임상시험에서 총 393명(시험군 195명, 활성대조군 198명)의 환자가 이 약(시험군) 또는 도네페질정제(활성대조군)를 투여받았다. 24주 동안 시험군은 이 약 패취(주 2회, 3일과 4일 간격을 교대로 투여)를 활성대조군은 아리셉트정(1회 1정)을 1일 1회 양측눈가림(이중 위약)으로 등에 부착 또는 경구투여하였다. 과거 도네페질을 투여한 적 없는 대상자(drug-naive)는 102명으로 무작위 배정 후 4-6주간 낮은 용량의 임상 시험용의약품(도네페질패취 87.5mg/25cm² 또는 아리셉트정 5mg) 투여 후 시험자가 안전성을 평가하여 더 높은 용량(175mg/50cm² 또는 아리셉트정 10mg)으로 증량하였다. 기존 경구용 도네페질을 안정적으로 투여 하던 대상자는 10mg/day 이 227명, 5mg/day 이 64명이었고 경피 패취제에서의 활성 도네페질의 지연된 방출을 보상하기 위해 첫 투여일에 경피 패취와 함께 아리셉트정을 투여 받았다.

주 분석군인 PPS(Per Protocol Set) 257명(시험군 119명, 활성대조군 138명)을 분석하였으며, 그 결과 투여 24주 시점의 ADAS-cog 점수 변화율은 시험군에서 -0.47 ± 5.74 이었고 활성대조군에서 -0.93 ± 4.89 이었다.

두 군 간 ADAS-cog 변화량의 차이는 0.00(Hodges-Lehmann estimation-Location Shift) (95% CI: -1.00, 1.33)로 상한치가 비열등성 기준(2.02) 보다 작아 시험군은 활성대조군과 비교해 비열등함을 보였다. 이를 근거로 ADAS-cog 점수 변화량에 따른 인지기능 개선효과가 활성대조군 대비 시험군이 열등하지 않다는 것을 입증하였다.

건강한 성인 대상으로 실시한 무작위배정, 단일맹검, 위약 대조군 1상 임상시험에서 도네페질 패취를 3 단계 용량 ($43.75 \text{ mg}/12.5 \text{ cm}^2$, $87.5 \text{ mg}/25 \text{ cm}^2$, $175 \text{ mg}/50 \text{ cm}^2$)으로 순차적으로 증량하여 평가한 결과 투여 용량 범위 ($43.75 - 175 \text{ mg}$)에서 C_{\max} 와 AUC_{last} 용량비례성에 있어 선형적임을 확인하였다. 이 약 반복투여 시 약동학 특성 평가를 위해 건강한 성인을 대상으로 무작위배정, 단일눈가림, 위약대조, 반복투여, 단계적 증량시험을 실시하였다. 총 24명 중 18명(위약 5명, 시험약 13명)이 채혈 일정을 완료하였으며, 이 약 3일 1회, 1회 1매 반복투여 시 AUC_{inf} , $C_{\max,ss}$, t_{max} , $t_{1/2\beta}$ 등을 분석하였을 때 용량별 단회 투여 시의 결과와 마찬가지로 용량비례성을 확인할 수 있었다(표1).

표1. 이 약 반복투여 시 도네페질의 약동학 지표

매개변수 통계	이 약 $87.5 \text{ mg}/25 \text{ cm}^2$ (n=9)	이 약 $175 \text{ mg}/50 \text{ cm}^2$ (n=4)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	4234.2 ± 1815.5	10739.7 ± 3750.4
$C_{\max,ss}$ (ng/mL)	25.8 ± 9.0	67.9 ± 17.0
t_{max} (hr) [*]	360.0 (292.0, 360.0)	300.0 (300.0, 311.9)
$t_{1/2\beta}$ (hr)	69.4 ± 18.8	63.5 ± 4.2

*중앙값 (최소값, 최대값)

AUC_{inf} : 투약시간부터 무한시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적

$C_{\max,ss}$: 항정상태에서의 최고혈중농도

t_{max} : 최고혈중농도 도달시간

$t_{1/2\beta}$: 말단 소실 반감기

4) 독성시험 정보

비임상 독성시험으로 피부자극시험과 피부감작성 시험을 실시하였다. 뉴질랜드 화이트계 토끼에게 7일간 폐쇄 첨포하였을 때 약한 자극성으로 평가되기는 하였으나 중대한 피부이상반응이나 중대한 이상반응은 보고되지 않았다. 1일 또는 3일째의 폐쇄 첨포 시 평가는 중등도 자극성으로 평가되었으나 기타 유의한 이상반응은 나타나지 않았다. 도네페질 패취가 임상에서 장기간 사용하게 되는 약물임을 고려하여 Hartley계 기니픽을 대상으로 피부 감작성 시험을 실시하였으며 감작율은 '매우 약함' (I등급)으로 평가되어 장기간 반복사용으로 인한 감작성의 우려는 낮은 것으로 파악되었다.